

Respuesta inmune humoral por exposición a antígenos de SARS-CoV-2 en adultos con riesgo cardiovascular: *The COmmunity Cohort*

Vivienne C. Bachelet*^{ID}, Ignacio Silva-Ayarza^{ID}, María S. Navarrete^{ID}

^aEscuela de Medicina, Universidad de Santiago de Chile, Santiago, Chile

RESUMEN

A partir de las recomendaciones emanadas del Comité Asesor en Vacunas y el Programa Nacional de Inmunizaciones, Chile implementó precozmente un proceso de vacunación de la población con vacunas provenientes de diferentes laboratorios. El estudio de los niveles de anticuerpos neutralizantes en diferentes subgrupos poblacionales, contribuye al establecimiento de los correlatos de protección frente a infección por SARS-CoV-2. En 2022 y 2023 establecimos una cohorte comunitaria de 914 adultos con factores de riesgo cardiovascular. En esta cohorte estamos midiendo la respuesta inmune humoral frente a exposición a antígenos de SARS-CoV-2, ya sea por vacunas o por infección, así como la incidencia de COVID-19 y otros eventos adversos. Esta cohorte, que llamamos *The COmmunity Cohort*, nos está entregando valiosa información sobre los niveles de anticuerpos neutralizantes en estas personas y su grado de protección frente al COVID-19.

KEYWORDS COVID-19, Cohort studies, vaccines, SARS-CoV-2

INTRODUCCIÓN

A partir de las recomendaciones emanadas del Comité Asesor en Vacunas y el Programa Nacional de Inmunizaciones, Chile implementó precozmente un proceso de vacunación de la población con vacunas provenientes de diferentes laboratorios, con distintas plataformas de presentación y diversos antígenos del SARS-CoV-2. A diciembre de 2022, el 94,28% de la población chilena había recibido el esquema primario completo. Por otra parte, Chile también reporta un exceso de mortalidad en los años de pandemia que puede ser atribuido a COVID-19 directamente, o indirectamente debido al menor control y tratamiento de enfermedades agudas y crónicas durante ese período [1]. Este exceso de mortalidad sigue estando presente en 2023, a pesar de la alta vacunación y a pesar de que ha disminuido muy significativamente la letalidad de la enfermedad.

La evolución de la pandemia COVID-19 en Chile y en el mundo abre una serie de interrogantes importantes, entre las cuales se pueden mencionar:

1. Frente a las campañas de vacunación que se han llevado a cabo en el país, y con los niveles de inmunización que hoy existen en la población, ¿se justificaría o no la inclusión de dosis de refuerzo de la vacuna anti-SARS-CoV-2 en el Plan Nacional de Inmunizaciones?
2. ¿Con qué periodicidad de administración?
3. ¿Cuáles deberían ser los subgrupos poblacionales priorizados o, más bien, debe existir un enfoque de inmunización de toda la población?
4. ¿Debemos integrar la vacuna anti-SARS-CoV-2 con las vacunas para la influenza?
5. ¿Son los antígenos con que se han vacunado las personas en Chile los más adecuados para generar protección ante variantes futuras?
6. ¿Cuál será el impacto de la vacuna bivalente y estará asociada a una ganancia clínicamente significativa respecto de la inmunidad ya lograda con las anteriores vacunas, infecciones o ambas?

Estos vacíos de conocimiento están directamente relacionados con temas de efectividad (protección de la población) y aceptabilidad social (o su contrario, reticencia vacunal) de intervenciones preventivas que se despliegan en el nivel primario de atención en salud.

* **Autor de correspondencia** vivienne.bachelet@usach.cl

Citación Bachelet VC, Silva-Ayarza I, Navarrete MS. Respuesta inmune humoral por exposición a antígenos de SARS-CoV-2 en adultos con riesgo cardiovascular: *The COmmunity Cohort*. *Medwave* 2024;23(11):e2787

DOI 10.5867/medwave.2023.11.2787

Fecha de envío Oct 16, 2023, **Fecha de aceptación** Nov 27, 2023,

Fecha de publicación Dec 20, 2023

Correspondencia a Avenida Libertador Bernardo O'Higgins 3363, Estación Central, Santiago, Chile

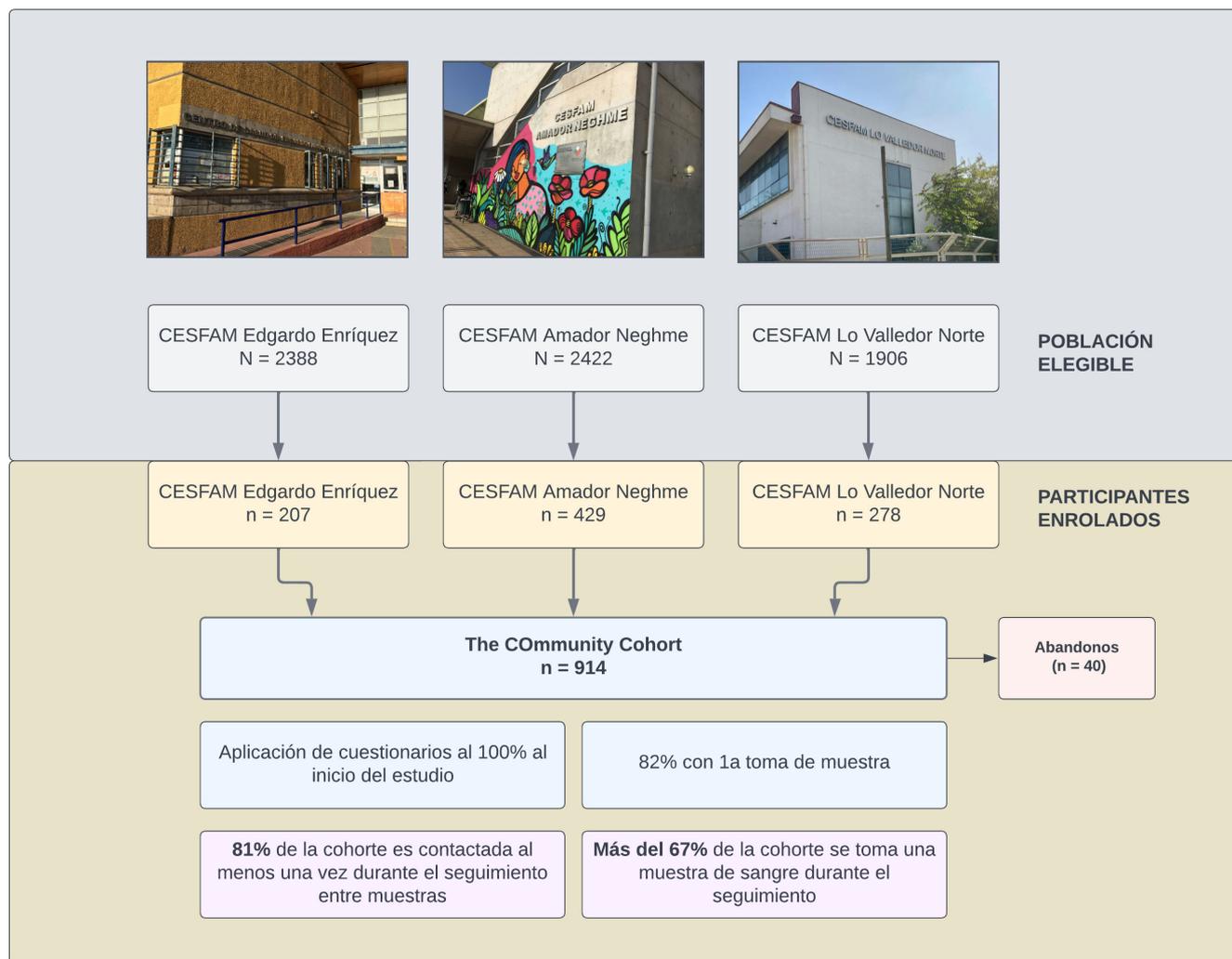
IDEAS CLAVE

- El estudio de niveles de anticuerpos neutralizantes en diferentes subgrupos poblacionales es importante, porque contribuye al establecimiento de los correlatos de protección frente a infección por SARS-CoV-2.
- Los estudios que evalúan la magnitud, amplitud y duración de la respuesta inmune en relación con las dosis de refuerzo o su calendarización son escasos.
- Esta cohorte permitirá aportar al conocimiento científico de las vacunas para SARS-CoV-2 y la respuesta inmune humoral que levanta una población poco estudiada, y con comorbilidades prevalentes en la población chilena.

En lo que va de la pandemia por SARS-CoV-2 se han desarrollado vacunas con diferentes plataformas, que usan diferentes componentes antigénicos del virus o el virus entero. El desafío que se plantea ahora es desarrollar una vacuna pan-sarbecovirus que pueda prevenir la morbilidad causada por cualquier variante conocida o futura de este virus, así como la infección por otros sarbecovirus que aún no

emergen [2]. La eficacia de una vacuna de este tipo (que proteja frente a cualquier coronavirus) no va a poder ser establecida en ensayos clínicos fase 3 contra placebo, sino que va a tener que utilizar uno o más correlatos de protección que tomen en cuenta la complejidad de la respuesta inmune [3]. Un correlato de protección es una función inmunológica que se asocia,

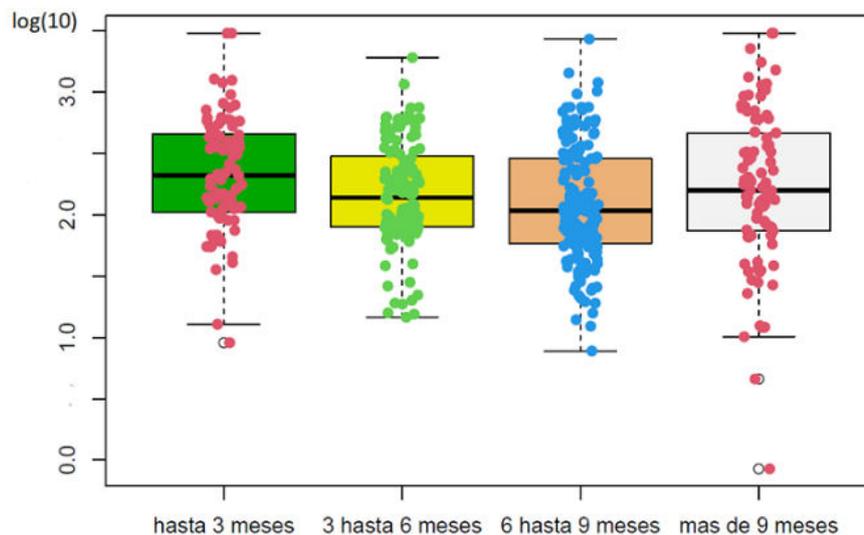
Figura 1. Constitución y seguimiento de la cohorte.



CESFAM: centro de salud familiar.

Fuente: elaborado por los autores sobre la base de los resultados del estudio.

Figura 2. Niveles de anticuerpos neutralizantes expresados en unidades index/ml, medidos por el ensayo sCOVG (n = 469).



Fuente: elaborado por los autores sobre la base de los resultados del estudio.

causal o correlativamente, con eficacia clínica inducida por vacunas [4].

El estudio de los niveles de anticuerpos neutralizantes en diferentes subgrupos poblacionales es importante, porque contribuye al establecimiento de los correlatos de protección frente a infección (leve, moderada o grave) por SARS-CoV-2. Tanto en Chile como globalmente, se ha estudiado y cuantificado la presencia y magnitud de anticuerpos neutralizantes tras exposición a vacunas o infección natural por SARS-CoV-2 [5] en investigaciones descriptivas, sin seguimiento en el tiempo y muchas veces solo con pequeños tamaños muestrales. Sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre con influenza [6], se sigue buscando un marcador que sea fácilmente identificado en el suero de las personas y que se correlacione con protección. Este marcador suele ser un anticuerpo que expresa un correlato de protección frente a infección, cuadros sintomáticos, o enfermedad severa o muerte [7].

THE COMMUNITY COHORT STUDY

Los estudios que evalúan la magnitud, amplitud y duración de la respuesta inmune en relación con las dosis de refuerzo o su calendarización son escasos. Tampoco hay evidencia sobre la respuesta inmune (humoral o celular) en subpoblaciones específicas, caracterizadas por mayor vulnerabilidad como los adultos con factores de riesgo cardiovascular en un contexto ambulatorio o comunitario. En consecuencia, durante 2022 e inicios de 2023, establecimos una cohorte de 914 adultos inscritos en el Programa de Salud Cardiovascular de tres centros de salud comunitaria de Chile para evaluar este grupo de mayor riesgo. Los métodos de este estudio, incluyendo el cálculo de tamaño muestral y las estrategias de enrolamiento y seguimiento, fueron publicados en el protocolo del estudio [8]. En esta cohorte estamos midiendo la respuesta inmune humoral

frente a exposición a antígenos de SARS-CoV-2, ya sea por vacunas o por infección, así como la incidencia de COVID-19 y otros eventos adversos. Esta cohorte, que llamamos *The Community Cohort*, nos está dando valiosa información sobre la respuesta de anticuerpos neutralizantes en estas personas más susceptibles y su grado de protección frente al COVID-19.

Elegimos esta población porque desde el inicio de la pandemia numerosas publicaciones concluyeron que un mayor riesgo cardiovascular se asocia a una mayor morbimortalidad por COVID-19 [9,10]. En Chile existe el Programa de Salud Cardiovascular que atiende a adultos con enfermedades ateroscleróticas cardiovasculares, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y tabaquismo. Resultó de interés, entonces, poner el foco sobre esta población. Hasta ahora, todo lo que sabemos sobre respuesta inmune humoral a SARS-CoV-2 es en poblaciones no caracterizadas por riesgo, sino que por accesibilidad de datos o por conveniencia.

La Figura 1 muestra la población elegible, los enrolados por cada centro de salud familiar, y los principales resultados del enrolamiento y seguimiento. El análisis preliminar de la línea de base en 682 participantes muestra que hay un predominio del sexo femenino (76%), 46% tiene entre 50 y 70 años, 81% tiene sobrepeso u obesidad, 55% tiene solo un factor de riesgo cardiovascular, 31% tiene dos factores de riesgo asociados, y 14% tiene 3 o 4. El factor de riesgo más frecuente es la hipertensión arterial (75%), seguido de diabetes mellitus (40%) y dislipidemia (36%). El tabaquismo es el factor de riesgo cardiovascular menos frecuente, encontrándose sólo en 5% de los participantes. El perfil de cobertura vacunal de la cohorte es un espejo de la cobertura nacional bien conocida. Solo 2% no se ha vacunado; aunque pequeño, este grupo puede contribuir con datos preciosos. Respecto al antecedente de COVID-19 previo al ingreso a la cohorte, 64% no tenía historia

de COVID-19, 29% tuvo un cuadro leve (según definición de la Organización Mundial de la Salud) o sin síntomas y 7% tuvo COVID-19 moderado o grave. Por otro lado, hasta la fecha, 10% de la cohorte ha presentado un cuadro de COVID-19 leve durante su seguimiento. Las pérdidas o retiros han sido escasos, solo 3%.

Los niveles de anticuerpos neutralizantes se están midiendo con un ensayo cuantitativo de detección por quimioluminiscencia. El análisis tomó en consideración el tiempo transcurrido entre la fecha de la última vacuna recibida y la fecha de la toma de la muestra. En la Figura 2 se puede observar que la caída de los niveles ha sido más bien discreta, considerando que lo habitual es encontrar cambios a escala de logaritmos.

CONCLUSIONES

Los estudios longitudinales son un instrumento esencial para la vigilancia epidemiológica del COVID-19 y para la preparación frente a eventos pandémicos. Los estudios de cohorte prospectiva son fundamentales para indagar preguntas de daño (o protección, su complemento). También son el mejor diseño para establecer asociaciones en relación con factores de riesgo y exposiciones de interés, como los diferentes tipos de vacunas contra el SARS-CoV-2.

La cohorte de 914 adultos con factores de riesgo cardiovascular se encuentra actualmente constituida y en seguimiento. El estudio se llama *COmmunity Cohort Study* y se puede acceder a más información en www.communitystudy.cl. Esta cohorte permitirá aportar al conocimiento científico de las vacunas para SARS-CoV-2 y la respuesta inmune humoral que levanta una población poco estudiada y con comorbilidades sumamente prevalentes en la población chilena y que la hacen más vulnerable frente a exposiciones como COVID-19.

Los resultados que se van obteniendo anualmente son un insumo relevante para la toma de decisiones sobre el uso de vacunas COVID-19 en Chile, una política sanitaria clave. Asimismo, se podrán abrir otras líneas de investigación a partir de las muestras de suero y sangre almacenadas de la cohorte.

Autoría VCB: concepción, recolección de datos, revisión bibliográfica, preparación del manuscrito y revisión de la versión final. **MSN:** recolección y análisis de los datos, revisión de la versión final. **ISA:** concepción del trabajo, discusión de los datos, preparación del manuscrito, revisión de la versión final.

Agradecimientos A la Vicerrectoría de Investigación, Innovación y Creación (VRIIC) de la Universidad de Santiago de Chile por brindar apoyo logístico y de recursos humanos para la correcta realización del estudio.

Conflictos de intereses Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Financiamiento El *COmmunity Cohort Study* está financiado por el Fondo Nacional de Investigación en Salud (ANID FONIS SA2110014). El proyecto considera aportes no incrementales de Siemens Healthineers,

que provee el ensayo de medición de anticuerpos sCOVG, y BioNet S.A., que realiza el procesamiento de las muestras.

Idioma del envío Español.

Origen y revisión por pares Con revisión por pares externa, con dos pares revisores no ciego.

REFERENCIAS

- Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022;399: 1513–1536. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02796-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3)
- Zhou J, Liu Z, Zhang G, Xu W, Xing L, Lu L, et al. Development of variant-proof severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, pan-sarbecovirus, and pan- β -coronavirus vaccines. *J Med Virol*. 2023;95. <https://doi.org/10.1002/jmv.28172>
- Tan C-W, Chia W-N, Young BE, Zhu F, Lim B-L, Sia W-R, et al. Pan-Sarbecovirus Neutralizing Antibodies in BNT162b2-Immunized SARS-CoV-1 Survivors. *N Engl J Med*. 2021;385: 1401–1406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108453>
- Plotkin SA. Recent updates on correlates of vaccine-induced protection. *Front Immunol*. 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1081107>
- Chen X, Chen Z, Azman AS, Sun R, Lu W, Zheng N, et al. Neutralizing Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants Induced by Natural Infection or Vaccination: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Clin Infect Dis*. 2022;74: 734–742. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab646>
- Krammer F, Weir JP, Engelhardt O, Katz JM, Cox RJ. Meeting report and review: Immunological assays and correlates of protection for next-generation influenza vaccines. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;14: 237–243. <https://doi.org/10.1111/irv.12706>
- Krammer F. A correlate of protection for SARS-CoV-2 vaccines is urgently needed. *Nat Med*. 2021;27: 1147–1148. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01432-4>
- Bachelet VC, Silva-Ayarza I, Lizana FJ, Gomolán P, Silva-Villalobos D, Navarrete MS. SARS-CoV-2 humoral immune response in patients with cardiovascular risk factors: the *COmmunity Cohort Study* protocol. *BMJ Open*. 2022;12. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061345>
- Chidambaram V, Tun NL, Haque WZ, Majella MG, Sivakumar RK, Kumar A, et al. Factors associated with disease severity and mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2020;15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241541>
- Long J, Luo Y, Wei Y, Xie C, Yuan J. The effect of cardiovascular disease and acute cardiac injury on fatal COVID-19: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;48: 128–139. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.04.013>

SARS-CoV-2 humoral immune response in patients with cardiovascular risk factors: The COmmunity Cohort Study

ABSTRACT

Based on the recommendations of the Vaccine Advisory Committee and the National Immunization Program, Chile implemented an early vaccination process of the population with vaccines from different laboratories. The study of neutralizing antibody levels in different population subgroups contributes to the establishment of correlates of protection against SARS-CoV-2 infection. In 2022 and 2023 we set up a community cohort of 914 adults with cardiovascular risk factors. In this cohort we are measuring the humoral immune response to exposure to SARS-CoV-2 antigens, either by vaccines or infection, as well as the incidence of COVID-19 and other adverse events. This cohort, which we call The COmmunity Cohort, is providing us with valuable information on the levels of neutralizing antibodies in these individuals and their degree of protection against COVID-19.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.